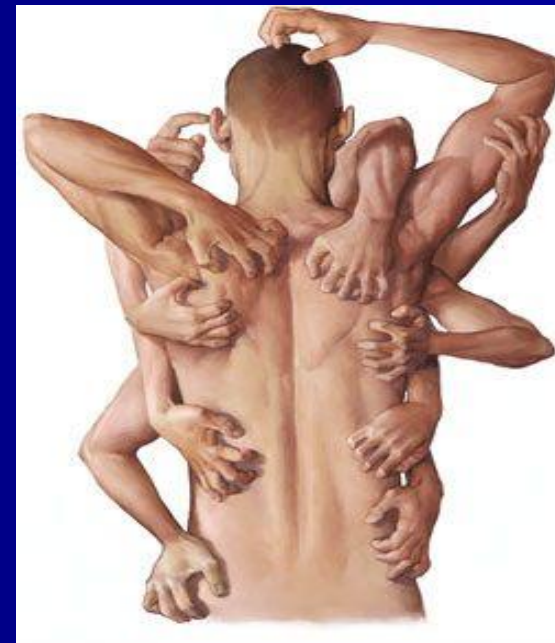


Аллергия или гиперчувствительность



**За последние 40 лет
заболеваемость
аллергическими
болезнями увеличилась
в 3-4 раза и охватила
до 30% населения**

«Международный рейтинг» распространенности АЗ

БА

АР

АД

I	Великобритания, Австралия, Новая Зеландия	<u>Краснодарский край</u> Великобритания, Ирландия, Вьетнам, Новосибирск	Япония, Вьетнам, Северная Европа, Новосибирск, Самарканд
II	США, Латинская Америка, Удмуртия, Самарканд	США, Восточная Европа	<u>Краснодарский край</u> Восточная Европа
III	<u>Краснодарский край</u> , страны Европы, РФ, Иркутск, Новосибирск	Великобритания, Австралия, Новая Зеландия	Юго-Восточная Азия, Москва, Томск, Ташкент
IV	Юго-Восточная Азия, Африка, Москва, Нальчик	Юго-Восточная Азия	Эфиопия, страны Азии, Албания

АЛЛЕРГИЯ

Термин «аллергия» впервые ввел австрийский врач Клеменс Пирке в 1906 году. Это слово происходит от греческих “allos” (иной) и “ergou” (действую). Аллергия – это необычная реакция организма на обычные воздействия.

Реакция сенсибилизированного организма в ответ на поступление антигена (аллергена), сопровождающаяся повреждением собственных клеток, органов и тканей, либо изменением их функционирования.



Широкая обязательная вакцинация населения против многих инфекционных заболеваний (оспа, дифтерия, коклюш и т. д.).

Широкое применение сывороток в лечебных целях, которые сами могут являться аллергенами;

Коклюшная вакцина повышает чувствительность тканей к гистамину, играет роль адъюванта для синтеза аллергических антител;

Социальные факторы аллергизации населения

Значительный рост простых и сложных химических веществ, потенциальных аллергенов: лекарства, препараты бытовой химии, пестициды и гербициды в сельском хозяйстве, воздух и вода, загрязненные промышленными отходами.

Многообразие atopических заболеваний



Распространённость



**Крапивница – всего 25 %
Из них - острая - до 70%**



**Атопический дерматит
В мире - у детей 12-37%
у взрослых – 0,2-2%
В России - 5,9%**

Распространённость



Аллергический ринит
В России 12,7-24%



Бронхиальная астма
В мире 5%
В России – от 2,6 до
20,3%

Классификация аллергических реакций

Соответственно двум основным формам иммунного ответа иммунопатологические реакции могут иметь следующие механизмы:

- преимущественно гуморального типа - реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ);
- преимущественно клеточного типа - реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Тип	Механизм	Проявления
1. Анафилактические или атопические реакции	Взаимодействие АГ с АТ (IgE, IgG ₄), связанными с поверхностью мембран клеток-эффекторов (тучные клетки, базофилы) и высвобождение медиаторов иммунного ответа из клеток (гистамина, фактора активации тромбоцитов, серотонина, лейкотриенов, цитокинов, простагландинов)	Анафилактический шок, Астма, Аллергический ринит, Уртикарная сыпь
2. Цитотоксические реакции	Взаимодействие АТ (IgM, IgG, IgA) с компонентами клеточных мембран, активация комплемента, активация гранулоцитов, высвобождение цитокинов, лизосомальных энзимов, гибель и разрушение клеток	Иммуноцитопении (агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитические анемии)
3. Реакции, опосредованные иммунным комплексом	Образование иммунного комплекса АГ-АТ и его преципитация в тканях , активация комплемента, аттракция полиморфноядерных лейкоцитов , высвобождение медиаторов иммунного ответа (цитокины, лизосомальные энзимы, O ₂ -радикалы), цитотоксические реакции	Реакция Артюса, Гломерулонефрит, Сывороточная болезнь и т.д.
4. Реакции, опосредованные клеточными эффектами	Взаимодействие сенсibilизированных Т-лимфоцитов с антигеном, аттракция макрофагов к месту взаимодействия , высвобождение медиаторов иммунной реакции	Контактные дерматиты, Экзема, туберкулез Аутоиммунные реакции

Гиперчувствительность типа V

- Реакции данного типа - аутоенсибилизация , обусловленная антителами к антигенам клеточной поверхности.
- Реакции гиперчувствительности типа V обусловлены взаимодействием антител с антигенами клеточной поверхности - ключевыми компонентами клеточной поверхности, например, с рецептором гормона , что приводит к активации клетки.
- Пример такого состояния - гиперреактивность щитовидной железы при болезни Грейвса , вызванная антителами, стимулирующими тиреоидные клетки .

Патогенез аллергии

- Аллергия, как и любой типовой патологический процесс, обладает стадийностью. В патогенезе аллергических реакций различают три стадии:
 - иммунологическую
 - патохимическую
 - патофизиологическую

Иммунологическая стадия

- начинается после вторичной встречи сенсibilизированного организма с аллергеном.
- Суть сенсibilизации состоит в том, что в результате встречи с антигеном в ходе первичного иммунного ответа иммунная система вырабатывает необычный по количеству или качеству репертуар специфических иммуноглобулинов (при ГНТ) и сенсibilизированных Т-лимфоцитов (при ГЗТ, и при ГНТ).
- При постоянном контакте с антигеном после первой встречи (при персистенции чужеродных антигенов или в случае эндогенных антигенов, в т.ч. аутоантигенов) **иммунологическая стадия длится до тех пор, пока не разовьется сенсibilизация.**
- Таким образом, аллергическую сенсibilизацию можно рассматривать как частный случай чрезмерно сильного, либо недостаточно отрегулированного первичного иммунного ответа.

Патохимическая стадия

- характеризуется освобождением, активацией и синтезом биологически активных веществ (БАВ) - медиаторов аллергии.
- Сигналом для ее начала служит взаимодействие антигена (аллергена) с антителами (ГНТ) или с сенсibilизированными Т-лимфоцитами (ГЗТ).
- Далее к действию первичных медиаторов аллергии присоединяются вторичные медиаторы воспаления.

Патофизиологическая стадия

- представляет собою результат действия медиаторов на клеточные рецепторы
- ответная реакция на повреждение - гиперэргическое воспаление и/или дисрегуляторные процессы

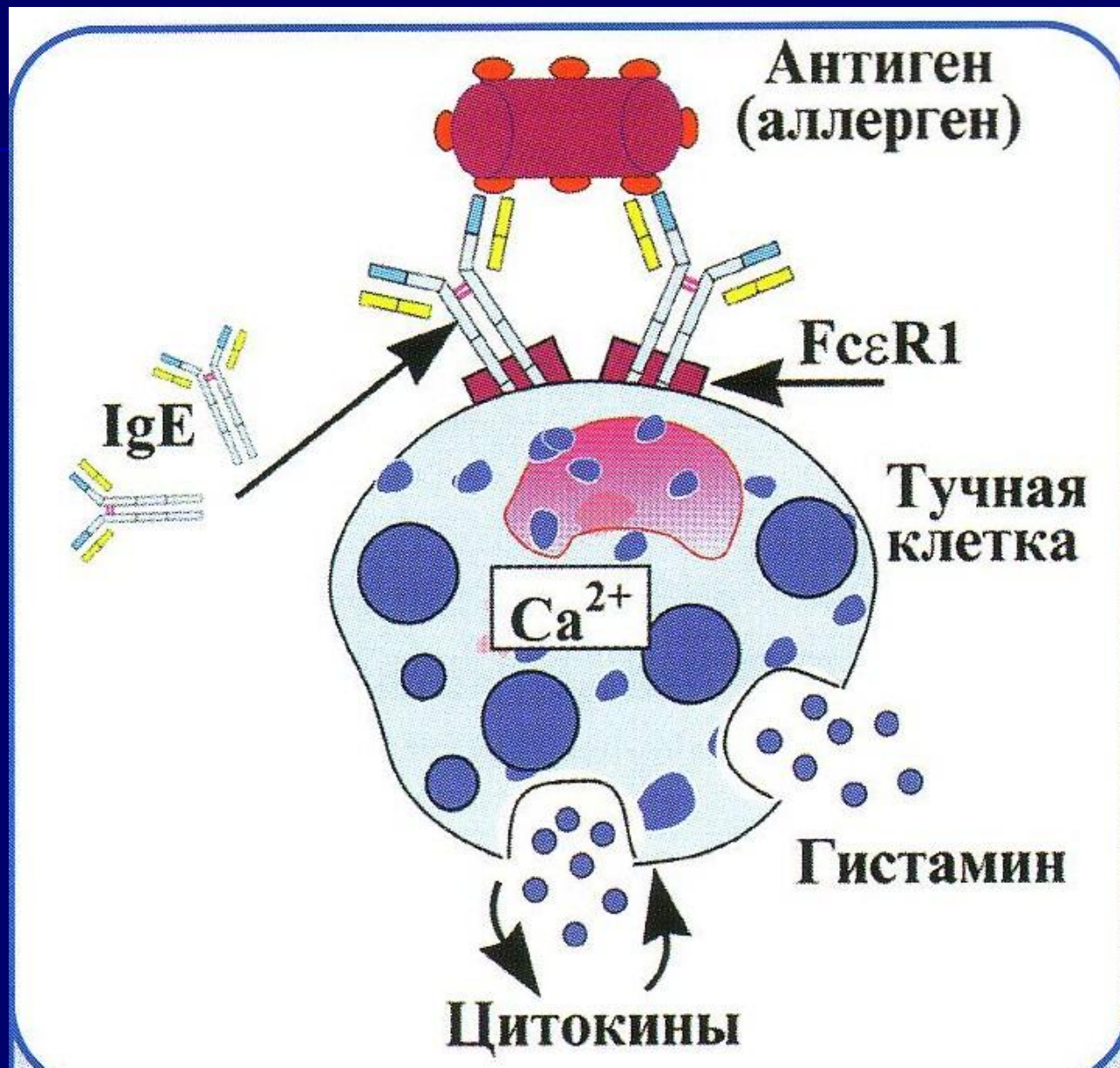
Первичный иммунный ответ на аллерген называется в аллергологии сенсibilизацией

ГНТ

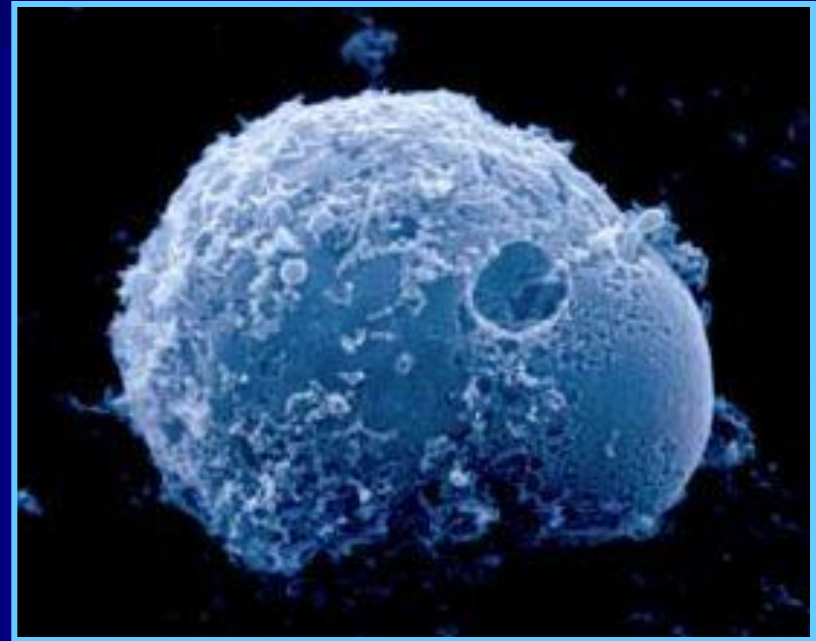
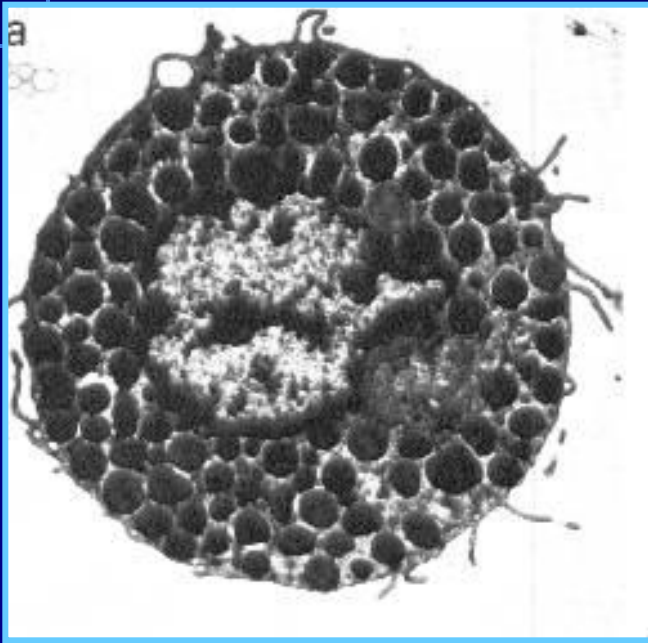
- Реакции гиперчувствительности немедленного типа быстро возникают при повторном контакте с антигеном (в сроки от нескольких минут до 4 ч) после окончания сенсibilизации
- период сенсibilизации требует наработки достаточно большого количества циркулирующих иммуноглобулинов, поэтому сам он длится в течение несколько большего времени (7-12 дней).
- Эти реакции могут пассивно переноситься сывороткой и, в основном, вызываются иммуноглобулинами (антителами).

- Реакции ГНТ подразделяются на три основные категории:
- I-анафилактические;
- II-цитотоксические;
- III-иммунокомплексные;

1 тип аллергии-анафилактический

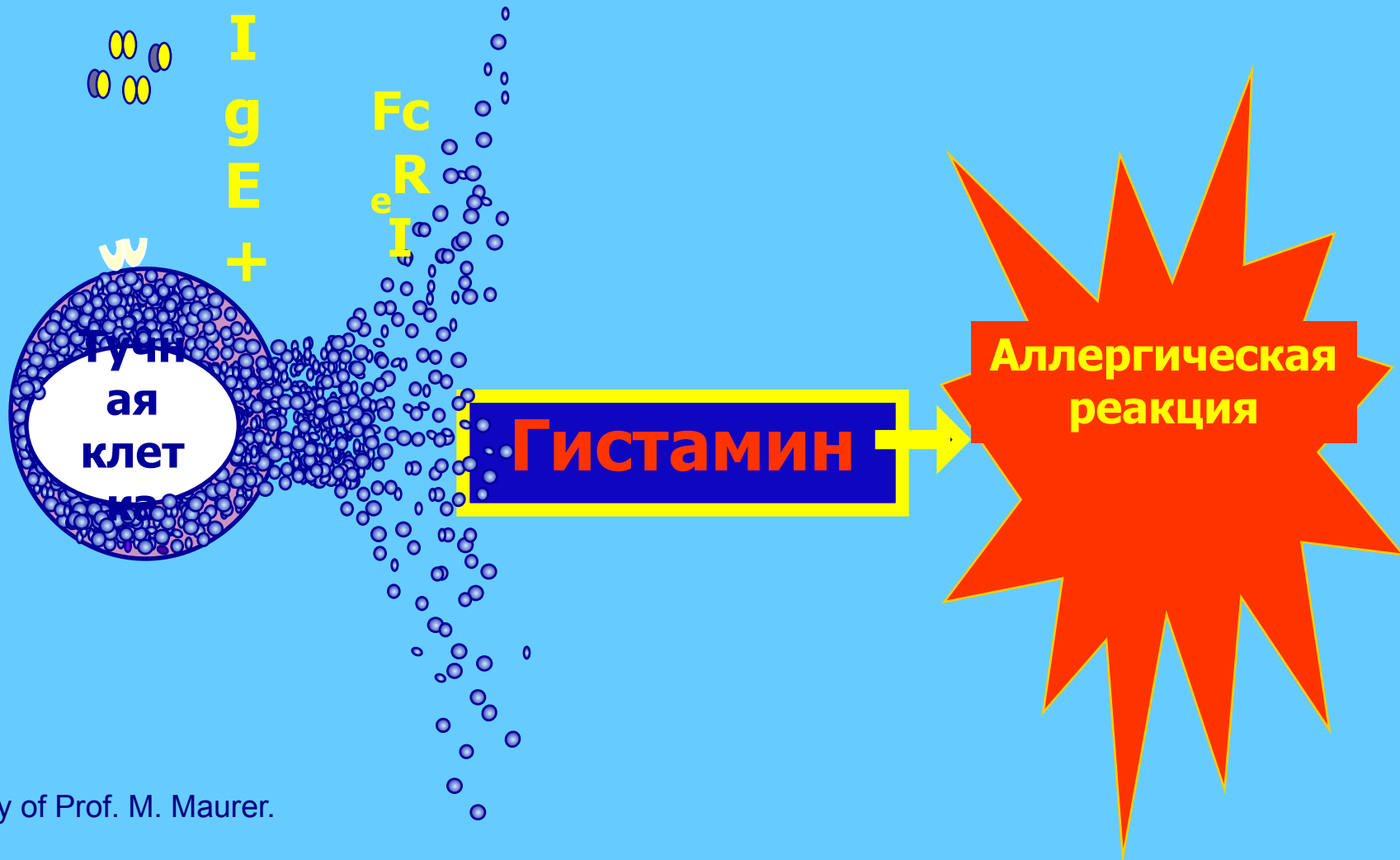


Тучные клетки - первичные иммунные эффекторные клетки при аллергическом воспалении

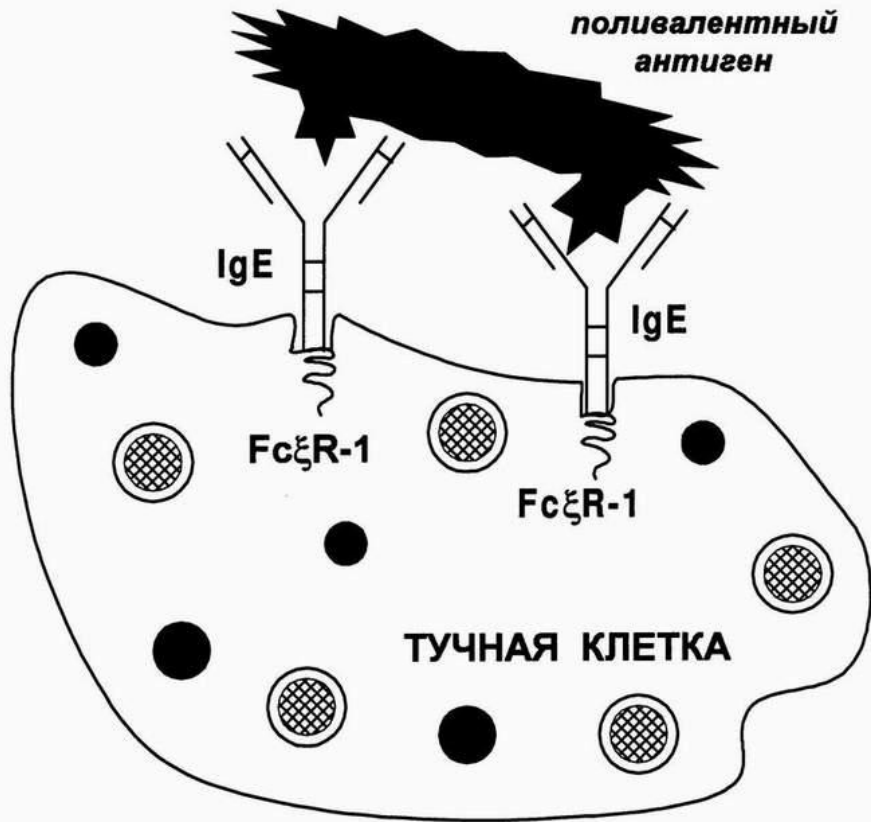


Тучные клетки — основной источник медиаторов
-- **Гистамина**
Цитокинов
Простагландинов/лейкотриенов

Тучные клетки опосредуют аллергические реакции



Дегрануляция клеток, сенсibilизированных реагинами



■ Специфическая дегрануляция происходит после фиксации на сенсibilизированных клетках аллергена.

■ Анафилаксия вызывается почти исключительно растворимыми аллергенами с молекулярной массой, достаточной для сшивания соседних реагиновых молекул на поверхности сенсibilизированной клетки (> 10 кД), но позволяющей проникать через барьерные ткани (< 70 кД).

Содержание общего IgE в сыворотке в норме

Возраст	Ig E (кЕ/л)
Новорожденные	1,5
1 год	15
1- 5 лет	60
6 -9 лет	90
10 - 15 лет	200
Взрослые	100

Показания к оценке IgE :

- **При диагностике заражений гельминтами.** (при аскаридозе обнаруживается 15-20 кратное повышение концентрации IgE (~1500-2000 кЕ/л).
- **При установлении вероятности возникновения аллергии** (особенно у детей) - уровень **выше 20 кЕ/л** у годовалого ребенка расценивается, как признак возможного атопического заболевания в более позднем периоде, поэтому определение концентрации IgE у детей раннего возраста позволяет своевременно выделить группу риска.
- **Повышение концентрации IgE выше 100 кЕ/л**, в отсутствии признаков гельминтоза с высокой вероятностью указывает на какой-то аллергический процесс.
- Строгой корреляции между концентрацией IgE и тяжестью заболеваний не было выявлено.

Значение способа проникновения аллергена и его дозы в развитии различных форм IgE-опосредованных аллергических реакций

Локализация тучных клеток	Способ проникновения аллергена, доза	Характер реакции
Тучные клетки соединительной ткани	внутривенный, высокая доза	анафилактический шок; генерализованное выделение гистамина, расширение сосудов, падение кровяного давления; в крайних случаях - коллапс, смерть
	подкожный или внутрикожный, низкая доза	кожная аллергическая реакция; локальное выделение гистамина, вздутие, покраснение
Тучные клетки слизистой	через дыхательные пути, низкая доза	аллергический ринит при поражении верхних дыхательных путей; бронхиальная астма при поражении нижних дыхательных путей; спазм гладкой мускулатуры бронхов локальное расширение сосудов.
	через рот	Пищевая аллергия; сыпь, крапивница, спазм гладкой мускулатуры кишечника, рвота, понос.

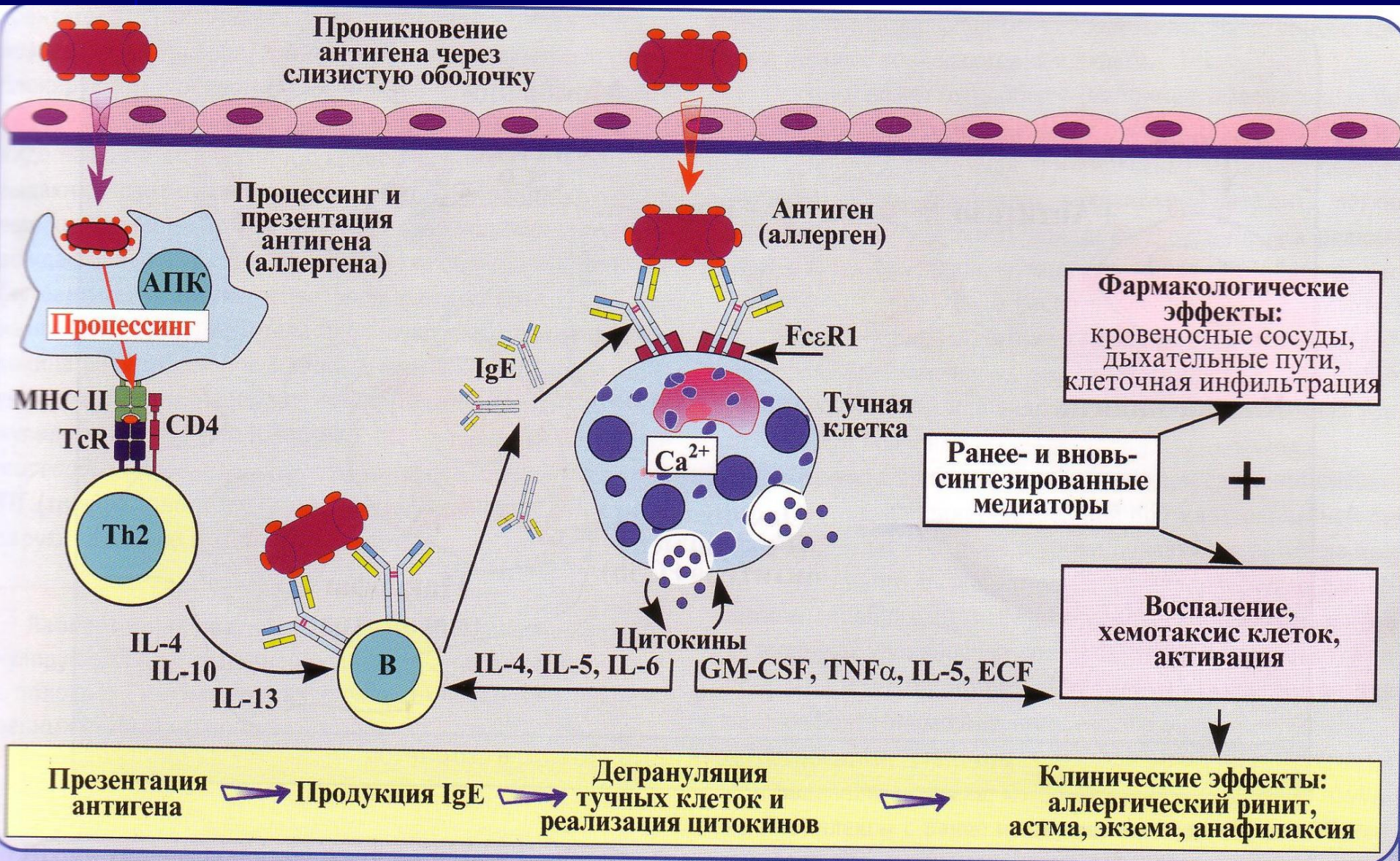
Сложности в интерпретации результатов по определению общего IgE:

- у 30% больных с atopическими заболеваниями уровень IgE может быть **в пределах нормы**.
- У больных БА общий IgE может быть в пределах нормы, в то время как кожная проба и специфический IgE будут положительными (один причинный аллерген)

Концентрация общего IgE в сыворотке может также повышаться и при неатопических заболеваниях:

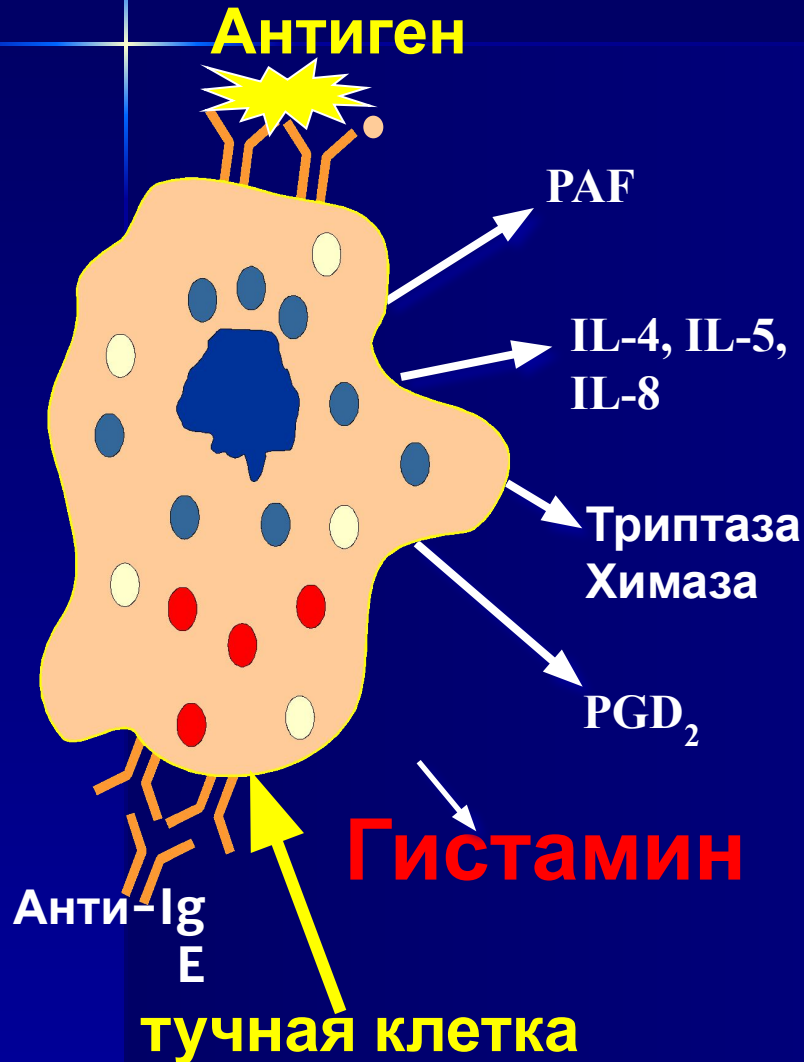
- при некоторых формах иммунодефицитов,
- бронхопульмонарном аспергиллезе,
- при глистных инвазиях.
- у курильщиков - выявляется дозозависимый повышенный уровень IgE (уровень IgE возрастает при малом количестве выкуриваемых сигарет и снижается при их высоком количестве, т.к. у активных курильщиков иммунный ответ на вдыхаемые аллергены существенно ослаблен)

Механизм реакций 1 типа



Клеточные и медиаторные участники ранней и поздней фаз аллергической реакции

Ранняя фаза



Поздняя фаза

ECF, MBR, EPO, EDN, LTC₄, PAF



Эозинофил

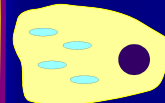
лизосомальные гидролазы,
арилсульфатаза В, кислая
фосфатаза, белок Шарко-
Лейдена, IL-5, GM-CSF



Базофил

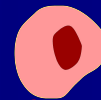
Гистамин

LTC₄, PAF, IL-4, IL-13



Макрофаг

IL-1 α , IL-1 β , GM-CSF, TNF- α , IL-6,
IL-8, PGE₂, LTB₄, PAF, MCP-1,
RANTES



Th2 - клетка

IL-4, IL-5, IL-3, IL-13,



Нейтрофил

Протеазы нейтрофила,
супероксид, LTB₄

Взаимосвязь аллергического воспаления и очагов хронической инфекции



Эффекты, возникающие под влиянием гистамина

Стимуляция H_1 -рецепторов	Стимуляция H_2 -рецепторов
1. Снижение АД (за счет расслабления капилляров). 2. Повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки. 3. Увеличение проницаемости сосудистого эндотелия и усиление экссудации.	1. Усиление секреции соляной кислоты и желудочного сока. 2. Возбуждение ведущих узлов сердца. 3. Увеличение секреции в бокаловидных клетках бронхиол (выделение большого количества слизи). 4. Стимуляция Т-супрессоров (снижение иммунного ответа).

Принципы лечения аллергических заболеваний

- 1. Устранение контакта с
аллергенами**
- 2. Фармакотерапия
(антигистаминные препараты,
топические и системные
глюкокортикостероиды и др.)**
- 3. Аллерген-специфическая
иммуноterapia**

Лабораторная диагностика 1 типа аллергии

- Определение в крови больного:
- **общего IgE, IgE- и IgG-антител к предполагаемым аллергенам,**
- **уровня гистамина, ИЛ-4, ИЛ-5**
- У больных поллинозом при обострении в мазках из носа возрастает количество **эозинофилов** от 10% до 100% (норма – не более 2%)
- Возможна **эозинофилия** в крови
- **Кожные тесты** с атопическими аллергенами (бытовыми, пищевыми, эпидермальными и др.)
- **Провокационные** назальные, ингаляционные и другие тесты

Дополнительные лабораторные исследования

-
- - Общий анализ крови.

Иногда отмечается повышение гематокрита .

- - Биохимическое исследование крови.

повышение активности АсАТ

повышение активности КФК и ЛДГ в сыворотке.

Эти изменения обусловлены нарушением кровоснабжения тканей .

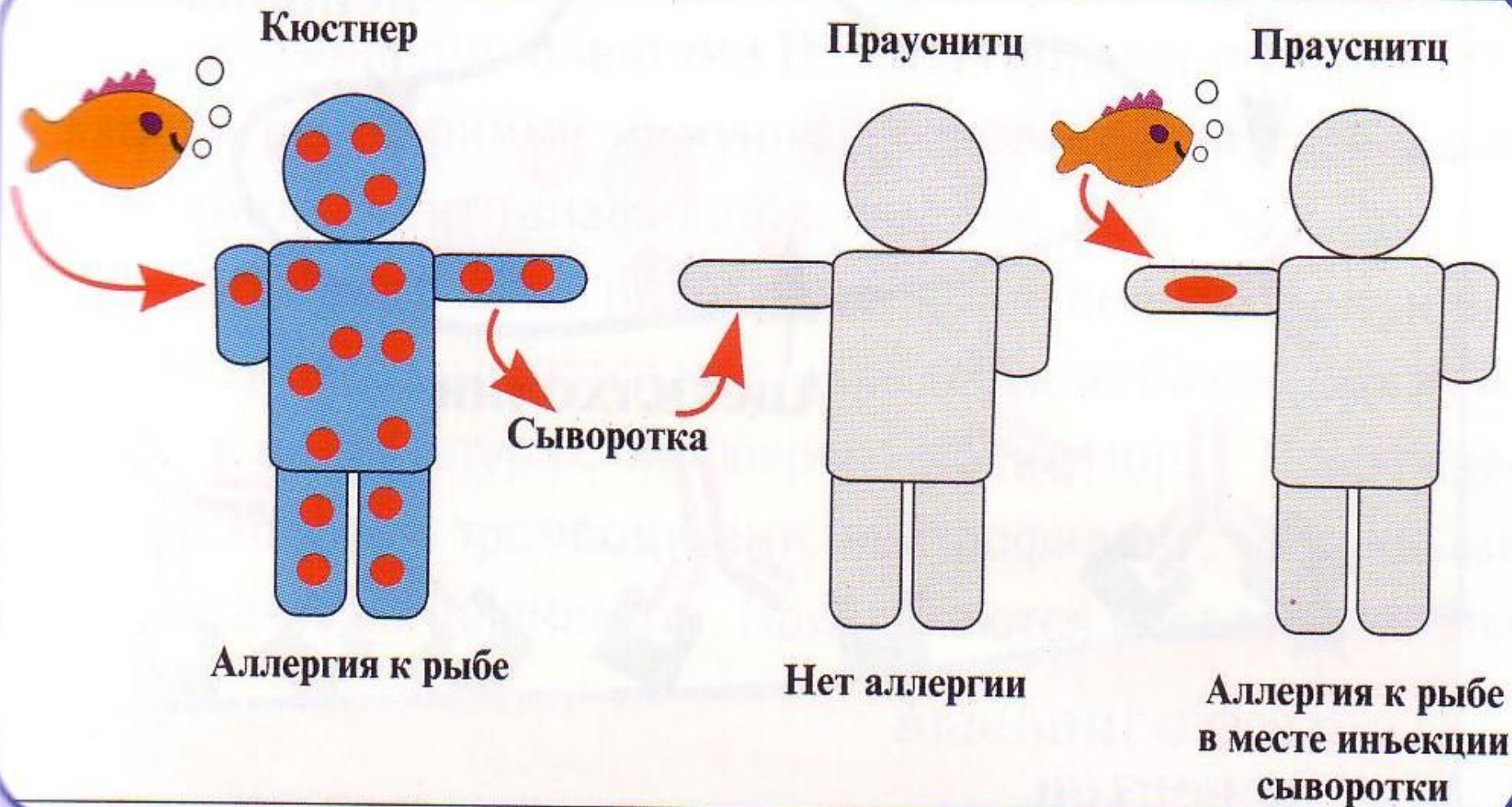
Повышение активности триптазы в сыворотке (нейтральной протеазы, содержащейся только в тучных клетках) - **чем выше активность триптазы, тем выше уровень гистамина в сыворотке .**

Кожные пробы ГНТ

- Реакцию учитывают через 15-20 мин после внесения в царапину аллергена
- При положительной реакции появляется волдырь (2-10 мм и более) с гиперемией
- При отрицательной реакции – волдырь и выраженная гиперемия отсутствуют
- Результаты сравнивают с контролем – реакцией на растворитель аллергена и на гистамин



Реакция Прауснитца-Кюстнера

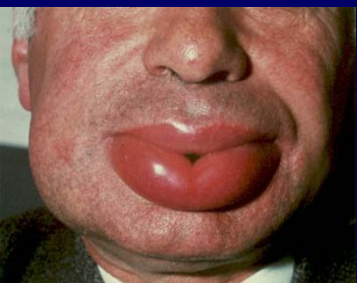


Аллергоидные реакции (псевдоаллергия)

- **Сходные с аллергическими патофизиологические проявления имеют аллергоидные реакции. Отличие состоит в том, что механизм освобождения медиаторов в этом случае не связан с иммунными процессами (иммунологическая стадия отсутствует), но имеет место связь с другими процессами, вызывающими активацию, освобождение или синтез медиаторов гиперэргического воспаления.**
- **Аллергоидные реакции могут провоцировать неиммунологические триггеры, вызывающие дегрануляцию тучных клеток и базофилов:**
 - **изоцианаты, содержащиеся в синтетических клеях, герметиках и нитроэмалях**
 - **АКТГ, кодеин, морфин, витамин РР, нейропептиды, интерлейкины**
 - **липополисахариды Грам (-)- бактерий**

Общие дифференциально-диагностические признаки аллергических и псевдоаллергических реакций

Признаки	Аллергические реакции	Псевдоаллергические реакции
Аллергические заболевания в семье	Часто	Редко
Атопические заболевания у больного	Часто	Редко
Количество аллергена, вызывающее реакцию	Минимальное	Относительно большое
Зависимость между дозой аллергена и выраженностью реакции	Отсутствует	Есть
Кожные тесты со специфическими аллергенами	Обычно положительные	Отрицательные либо ложно положительные
Общий IgE в сыворотке крови	Повышен	В пределах нормы
Специфический IgE	Выявляется	Отсутствует



Дифференциально-диагностические признаки двух форм ангионевротического отека (отека Квинке)

Признаки	Псевдоаллергический наследственный ангионевротический отек	Аллергический ангионевротический отек
Гормоны, антигистаминные препараты	Неэффективны	Эффективны
Инактиватор C1	Снижен, нормален, увеличен	В норме
C4, C2	Снижены	В норме

Анафилаксия

Иммунная

Идиопатическая

Неиммунная

IgE, FcεRI:

Пища, яды,
латекс,
лекарственные
препараты

Не IgE, FcεRI:

декстраны,
сверхсульфатиро-
ванный хондроитин
сульфат (OSCS),
содержащийся в
гепарине

Физическая:

Физическая
нагрузка, холод

Другие:

Лекарственные
препараты

Анафилактический шок

```
graph TD; A[Анафилактический шок] --> B[Прекращение поступления аллергена]; A --> C[Противошоковые мероприятия]; A --> D[Противоаллергическая терапия]; B --> E[Наложение жгута, обкалывание адренолином места инъекции или укуса]; C --> F[Адреналин, введение жидкостей]; D --> G[Глюкокортикостероиды];
```

Прекращение
поступления
аллергена

Наложение жгута,
обкалывание
адренолином
места инъекции
или укуса

Противошоковые
мероприятия

Адреналин,
введение
жидкостей

Противоаллергическая
терапия

Глюкокортикостероиды

Балаболкин И.И. - 2008

Цитотоксические аллергические реакции (реакции II типа)

- Цитотоксические реакции опосредованы антителами к поверхностным антигенам клетки или антителами к антигенам, вторично связанным с клеточной поверхностью.
- Решающую роль играют антитела, способные активировать комплемент (IgG, IgM).
- При цитотоксических реакциях, в отличие от других форм ГНТ, антитела взаимодействуют с клетками своей иммуноспецифической частью - F(ab)₂ - фрагментами. Если при анафилаксии антитело само играет роль рецептора, то при данной разновидности реакций иммуноглобулин, наоборот, часто имеет мишенью клеточный рецептор.
- Таким образом, под реакциями II типа понимают комплемент-зависимую, антителами обусловленную цитотоксичность.

Иммунологическая стадия

- В ответ на аутоаллергены - выработка В-лимфоцитами аутоантител IgG- и IgM-классов, фиксирующих комплемент и вызывающих его активацию.
- Клетки-киллеры (*) посредством Fc-рецепторов уничтожают только клетки-мишени, которые покрыты специфическими IgG- антителами.

* гранулоциты, макрофаги, тромбоциты, клетки из лимфоидной ткани без характерных маркеров Т- и В-клеток и называемые К-клетками. Механизм лизиса у всех этих клеток одинаков.

Патохимическая стадия

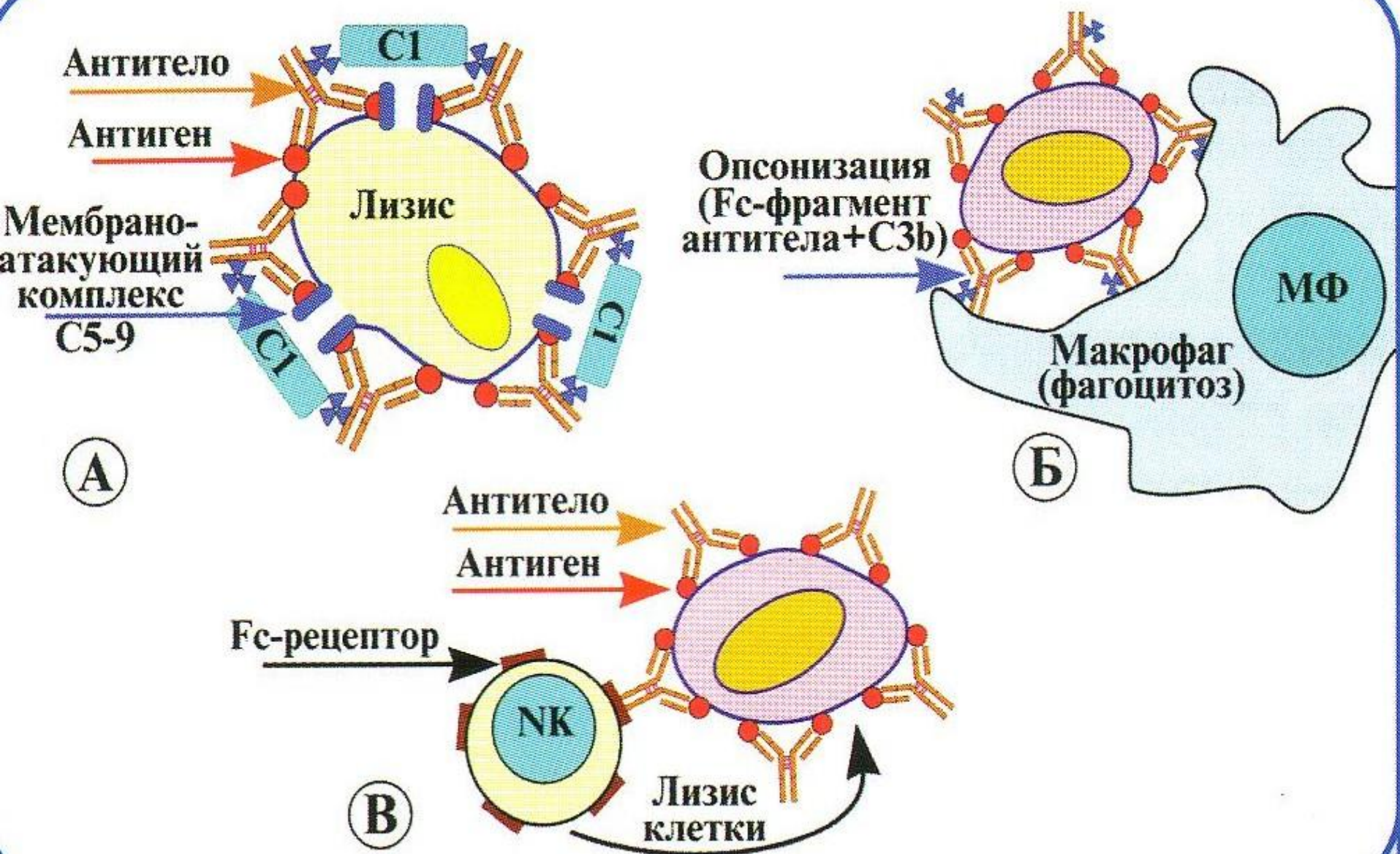
- Основным медиатором комплемент-опосредованной цитотоксичности являются активированные по классическому пути компоненты комплемента: **C4в2а3в; 3а, C5а; C567; C5678; C56789**.
- Во время поглощения опсонизированных клеток фагоциты выделяют ряд **лизосомальных ферментов**, которые могут играть роль медиаторов повреждения.
- В ходе реализации антителозависимой клеточной цитотоксичности также принимает участие секретируемый гранулоцитами крови **супероксидный анион-радикал**.

Патофизиологическая стадия

- Цитотоксический тип играет важную роль в системе иммунитета, когда в качестве антигена выступают чужеродные для данного организма клетки (микробы, простейшие, опухолевые).
- Однако в условиях, когда нормальные клетки организма под влиянием воздействия приобретают **аутоантигенность**, этот защитный механизм становится **патогенным** и реакция из иммунной переходит в аллергическую, приводя к повреждению и разрушению клеток тканей.

■

Цитотоксический тип ГНТ



Механизм АЗКЦ лежит в основе ряда заболеваний:

- **хронический прогрессирующий гепатит,**
- **язвенный колит,**
- **тироидит,**
- **аутоиммунные гемолитические анемии**

Механизм АЗКЦ участвует в :

- **антиопухолевом иммунитете**
- **паразитарных и вирусных заболеваниях**
- **реакциях отторжения трансплантата**

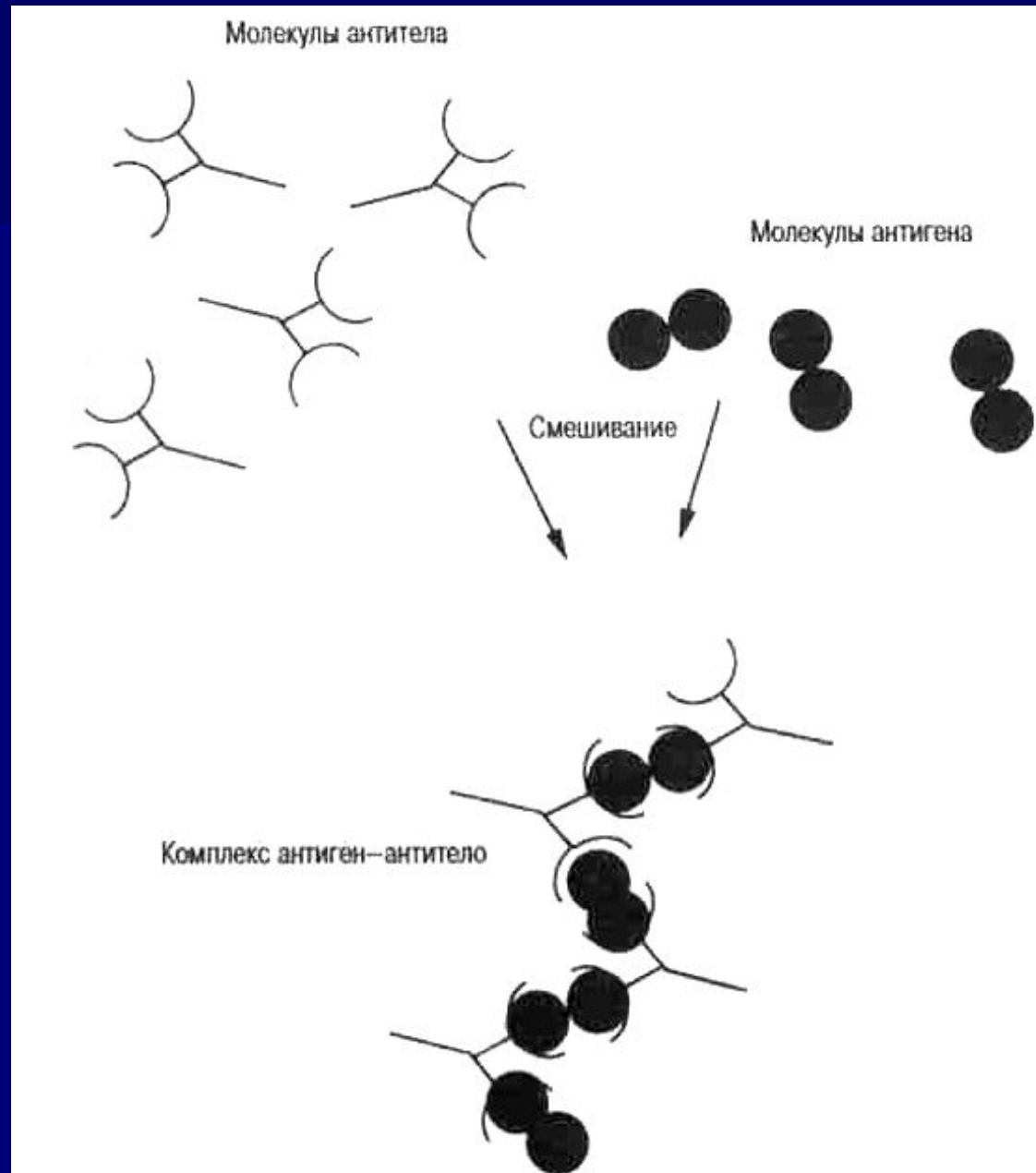
- **Гемолитические реакции** – гемолиз могут быть вызван лекарствами, которые действуют как **гаптены** в комбинации с белками мембраны эритроцитов или он может развиваться при инфекционных болезнях, связанных с возникновением **антиэритроцитарных антител**, например, при: **инфекционном мононуклеозе, микоплазменной пневмонии.**
- **ГБН**
- **Реакции с разрушением нейтрофилов** – материнские антитела к антигенам нейтрофилов плода могут вызывать неонатальную лейкопению, если они проникают через плаценту.
- **Посттрансфузионные реакции** благодаря активности сыворотки хозяина против лейкоцитарных HLA антигенов донора.
- **Тромбоцитопеническая пурпура** (АТ против АГ Тр)

Лабораторная диагностика 2 типа реакций

- **Определение циркулирующих в крови противотканевых антител**
- **Определение методом наличия антител и комплемента в поврежденных участках (биопсия) – реакция иммунофлюоресценции.**

Иммунокомплексные реакции (Реакции III типа)

- У лиц, обладающих предрасположенностью к иммунокомплексным реакциям образование ИК приводит к аллергическим заболеваниям III типа.
- Решающими являются особенности судьбы иммунных комплексов в организме.

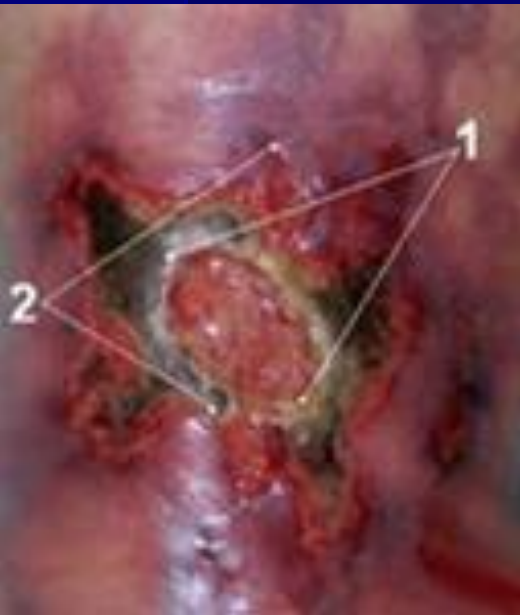


Феномен Артюса – основа иммунокомплексной патологии



Морис Артюс (1862-1945)

- описан французским врачом-иммунологом М. Arthus, как местная аллергическая реакция с воспалением и некрозом ткани при повторном подкожном или внутримышечном введении антигена (в частности, лекарственных средств и сывороток).
- Развивается в результате формирования иммунных комплексов в месте поступления антигена.
- Проявления: гиперемия кожи, инфильтрат, зуд, жжение в месте инъекции.



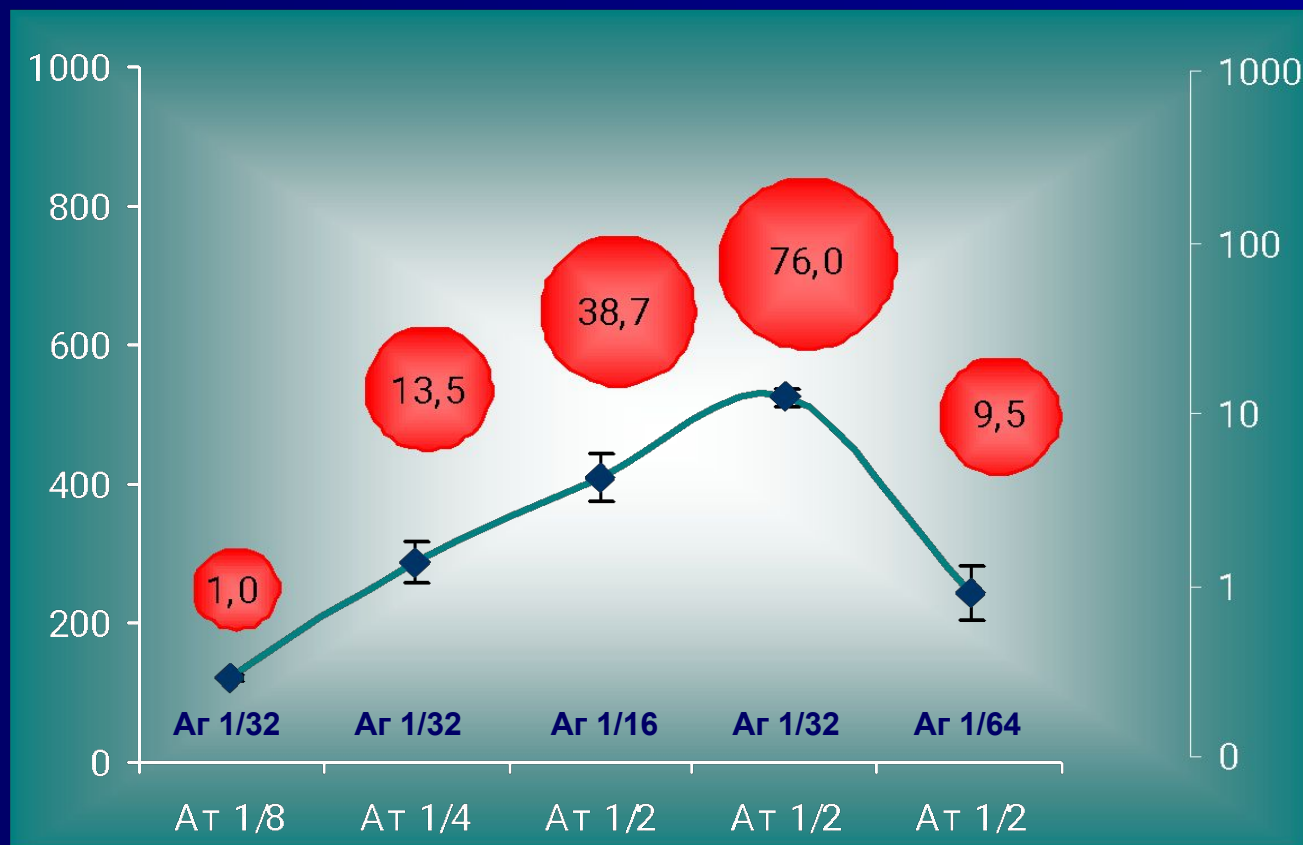
Иммунологическая стадия

- В ответ на АЛГ - синтез преимущественно IgG- и IgM-классов
- Образуются ИК: местно, в тканях либо в кровотоке
- **Патогенное значение ИК определяется их функциональными свойствами и локализацией вызываемых ими реакций:**
- **Крупные ИК** (при избытке АТ) быстро удаляются из кровотока РЭС
- **Преципитированные, нерастворимые ИК** (образованные в эквивалентном соотношении) - легко удаляются при помощи фагоцитоза за исключением случаев их высокой концентрации или образования в мембранах с фильтрующей функцией (в гломерулах, сосудистой оболочке глазного яблока).
- **Небольшие комплексы**, образованные в **большом избытке АГ**, циркулируют длительное время, но обладают слабой повреждающей активностью. Повреждающее действие обычно оказывают комплексы растворимые, образованные в небольшом избытке антигена, м.м. 900000- 1000000 Д. Они плохо фагоцитируются и долго находятся в организме.
- Патогенные ИК развивают воспаление различной локализации. Ингаляционные антигены способствуют прежде всего реакциям в альвеолярных капиллярах (аллергический альвеолит). При ревматоидном артрите локализацию определяют выработка ревматоидного фактора и присутствие его в синовиальной жидкости.

Влияние соотношения Аг/Ат на размеры иммунных комплексов в растворе

Диаметр (нм)

Объем ($\text{нм}^3 \times 10^6$)



Избыток антигена

Избыток антител

Патохимическая стадия

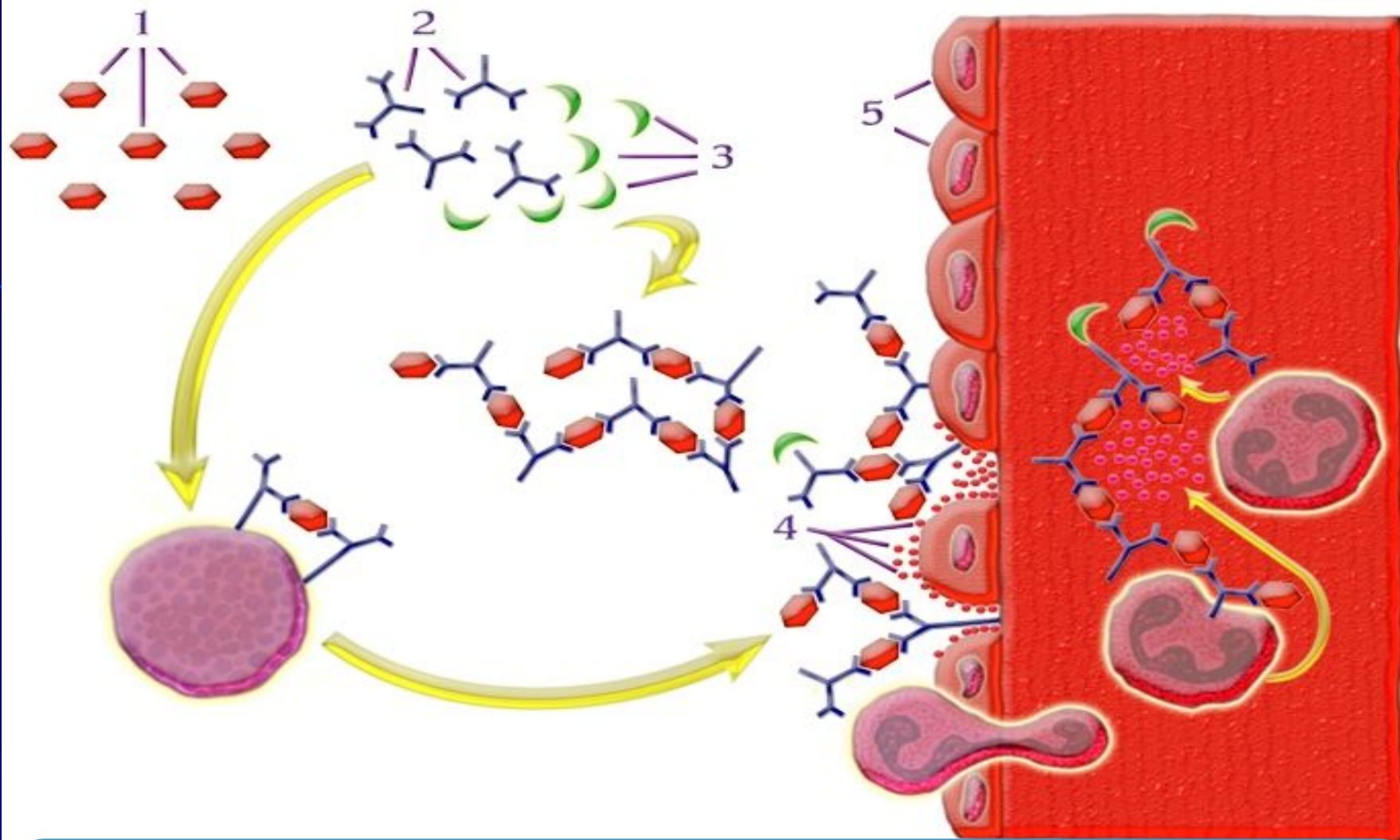
Под влиянием ИК и в процессе его удаления образуется ряд медиаторов :

- Ведущую роль играет образование **C3, C4, C5,**
- **Лизосомальные ферменты** - повреждение базальных мембран, соединительной ткани и т. д.
- **Кинины**, в частности брадикинин (при повреждающем действии ИК происходит активация фактора Хагемана и из альфа-глобулинов кровипод влиянием калликреина образуется брадикинин).
- **Гистамин, серотонин** — из тучных клеток, тромбоцитов и базофилов крови, активированных анафилотаксинами (C3a- и C5a-KK).
- **Супероксидный анион-радикал** — из нейтрофилов.

Патофизиологическая стадия

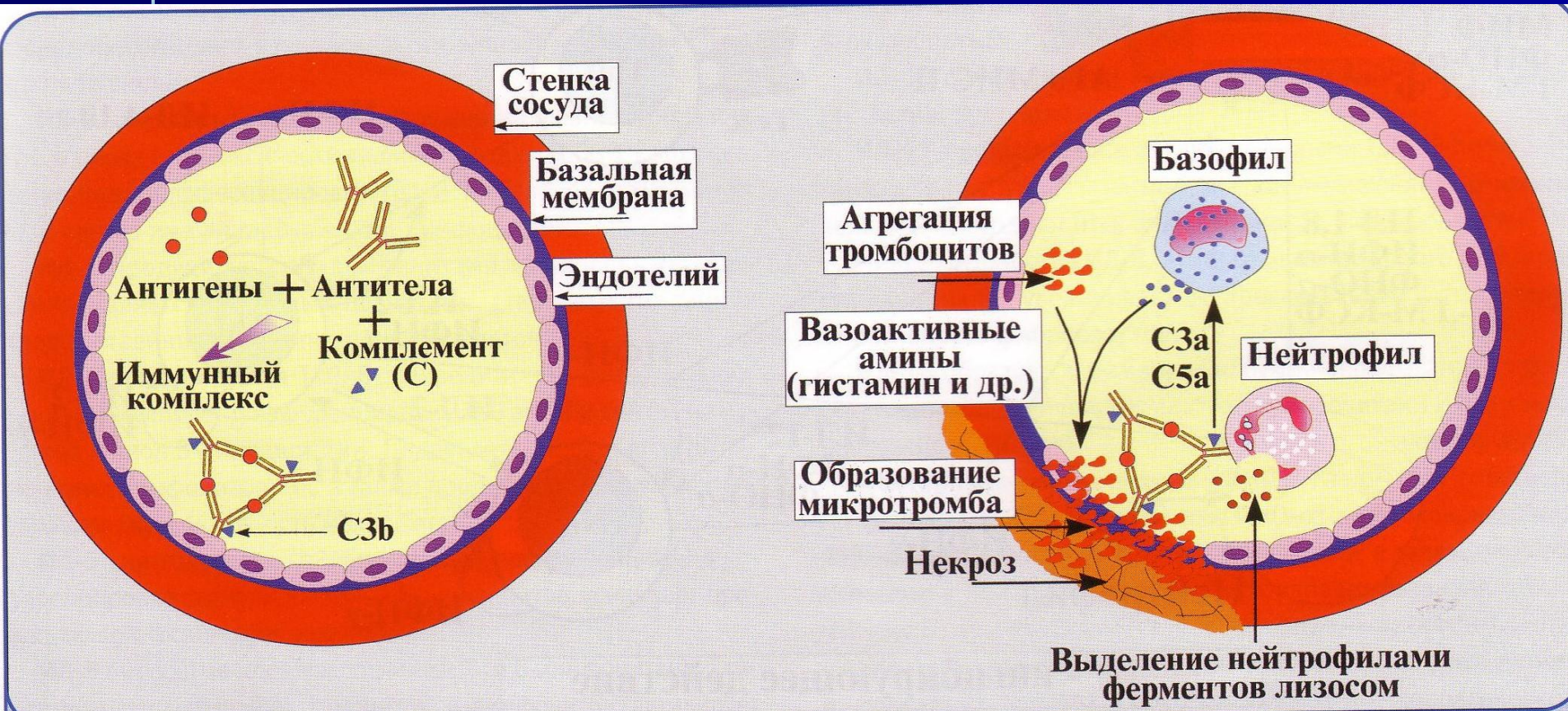
- В результате появления медиаторов развивается **воспаление с альтерацией, экссудацией и пролиферацией**.
- Развиваются **васкулиты**, приводящие к появлению узловой эритемы, узелкового периартериита, гломерулонефрита.
- Могут возникать **цитопении (например, гранулоцитопении)**.
- Вследствие активации фактора Хагемана или/и тромбоцитов иногда происходит **внутрисосудистое свертывание крови**.





1 – антиген 2 – антитела 3 – комплемент
4 – агрегация тромбоцитов
5 – эндотелиальные клетки

Иммунокомплексное повреждение сосудов



Заболевания, в патогенезе которых участвует иммунокомплексный механизм аллергии





Дискоидная форма СКВ



СКВ: сыпь - бабочка

По современным представлениям,
иммунокомплексным реакциям
способствуют наследственные и
приобретенные дефекты в системе
клиренса иммунных комплексов

Заболевание	Профессиональный фактор	Антиген
Легкие фермера	измельчённое сено	Micropolyspora faeni
Легкие птичника	выделения птиц	белки сыворотки птиц и Aspergillus, термофильные актиномицеты
Легкие сыровара	Молотый сыр	Penicillum casei
Легкие пильщика	опилки и щепы кедра, красного дерева. Клёна	Criptomastix corticale, термофильные актиномицеты
Лёгкие грибовода	навоз, компост, грибы	Mecetomonospora vulgaris, термофильные актиномицеты
Лёгкие завсегдатаев саун	загрязненный пар	Aspergillus pullulans
Альвеолит кондиционированных помещений	Увлажнённый и кондиционированный воздух	термофильные актиномицеты
Лёгкие прачек	Фермент-содержащие синтетические моющие средства	Алкалаза Bacillus subtilis
Лекарственный альвеолит	ингалируемые лекарства и поллютанты	интал, нитрофураны, хиноидин и др.
Альвеолит, провоцируемый пшеничным долгоносиком	Плесень зерновых	Sitophilus graharius

Лабораторная диагностика 3 типа реакций ГНТ

- **Исследование биоптатов тканей для выявления отложений иммуноглобулинов и комплемента с помощью ИФЛА**
- **Оценка содержания ЦИК и их размеров**
- **В иммунных комплексах, осажденных ПЭГ из крови, определяют IgG**

Основные параметры, необходимые для оценки циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)

I.

Определение в составе ЦИК одного из иммунных компонентов:

- Антитела
- Антигена
- Комплемента

II.

Установление размера иммунного комплекса

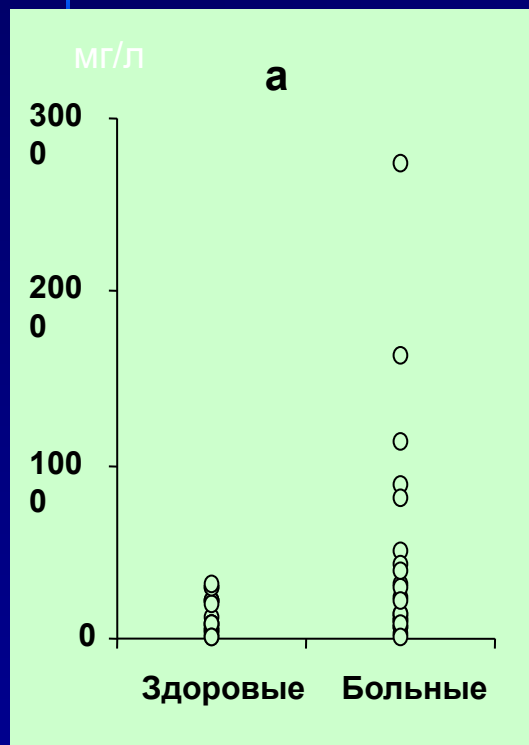
III.

Установление концентрации ЦИК

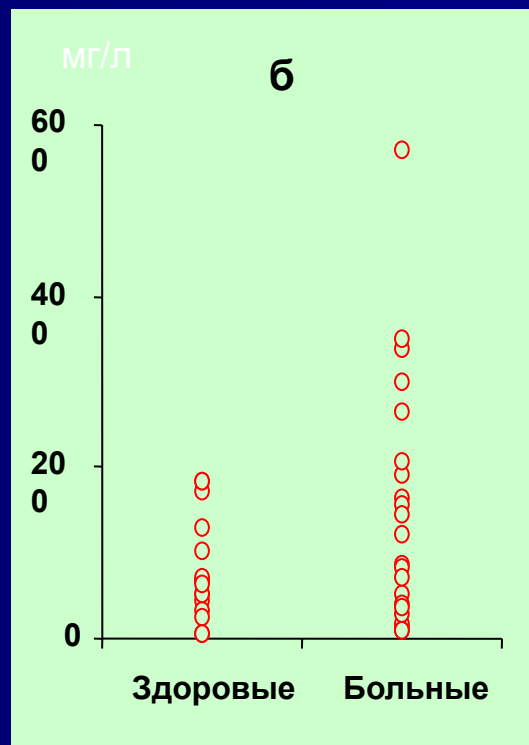
- Важность правильной трактовки результатов определения концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови
 - высокий уровень **ЦИК** совсем не означает высокого риска иммунокомплексного заболевания.
- **иммуноморфологический анализ**
(светомикроскопическая визуализация комплексов и компонентов комплемента в тканях с помощью иммунофлюоресценции по Кумбсу, а также электронномикроскопическое обнаружение депозитов иммунных комплексов) — более надежная диагностика
- Косвенную роль играет и определение сывороточного уровня и степени утилизации **факторов комплемента**, как мера его активации

Концентрации IgG-содержащих ЦИК у здоровых и больных людей

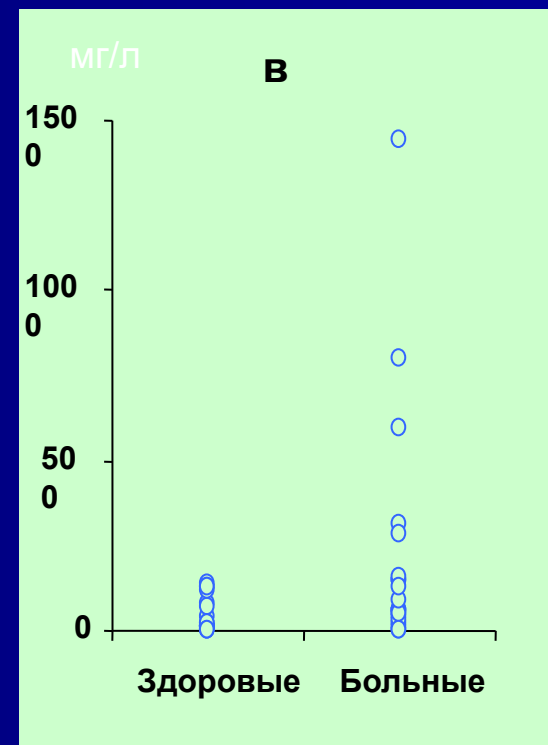
Полный состав ЦИК



Крупные комплексы



ЦИК малого размера



ГЗТ (IV тип)

- Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) обычно возникают **при повторном контакте сенсibilизированного организма с антигеном позднее (48-72 ч),**
- Но при этом у ГЗТ более короткий срок, необходимый для самого процесса сенсibilизации, заканчивающегося формированием специфического Т-лимфоцитарного клона (**всего 3-6 суток**).
- ГЗТ - опосредованная Т-лимфоцитами иммунологическая реакция, проявляется в виде **воспаления в месте попадания в организм антигена.**
- Они могут пассивно переноситься лимфоцитами (адоптивный перенос от англ. to adopt - усыновлять), в них основную роль играют клетки - в основном, сенсibilизированные Т-лимфоциты.
- Реакции типа ГЗТ имеют особое значение при инфекциях, вызванных некоторыми патогенами, персистирующими в фагоцитирующих клетках, а также в реакциях отторжения трансплантата и некоторых аутоиммунных заболеваниях.

Иммунологическая стадия

- МФ презентируют АГ (АЛГ) Т-лимфоцитам-индукторам
- Клетки-индукторы распознают АГ, а затем с помощью интерлейкинов (ИЛ-2, ИФН-гамма и др.) запускают пролиферацию антигенраспознающих клеток - **Т-эффекторов (Т-киллеров)**, и их созревание
- То есть в период иммунологической стадии происходит формирование иммунного ответа по клеточному типу на АГ(АЛГ).

Патохимическая стадия

- Антигенная стимуляция лимфоцитов сопровождается их трансформацией, образованием и дальнейшим выделением медиаторов ГЗТ-лимфокинов.
- Для каждого медиатора на клетках-мишенях обнаружены рецепторы.
- Действие медиаторов неспецифично (для их действия не нужен антиген).
- Биологический эффект лимфокинов разнообразен: изменяют клеточную подвижность, активируют клетки воспаления, способствуют пролиферации и созреванию клеток, регулируют кооперацию иммунокомпетентных клеток.
- Клетками-мишенями для них служат: макрофаги и нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, стволовые клетки костного мозга, опухолевые клетки, остеокласты и др.
- Все лимфокины - белки, большинство из них - гликопротеиды.

Патофизиологическая стадия

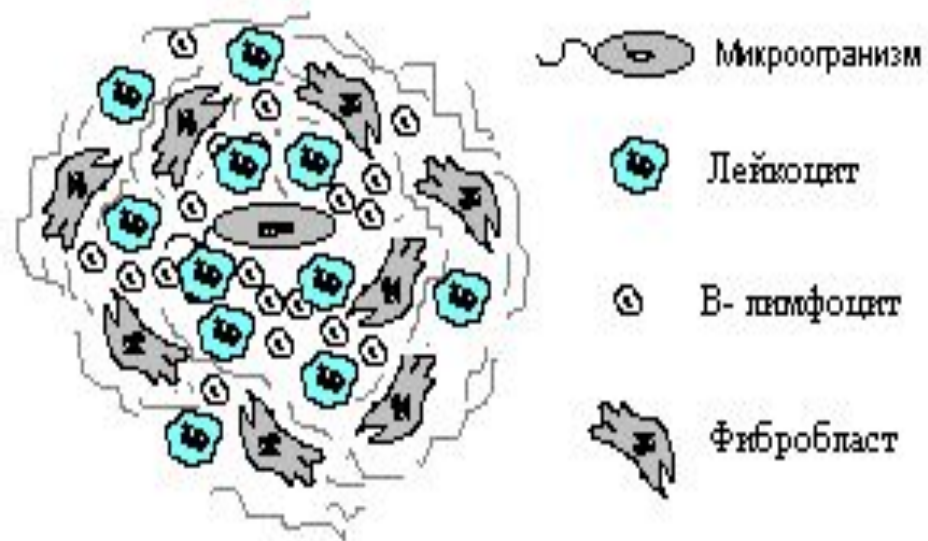
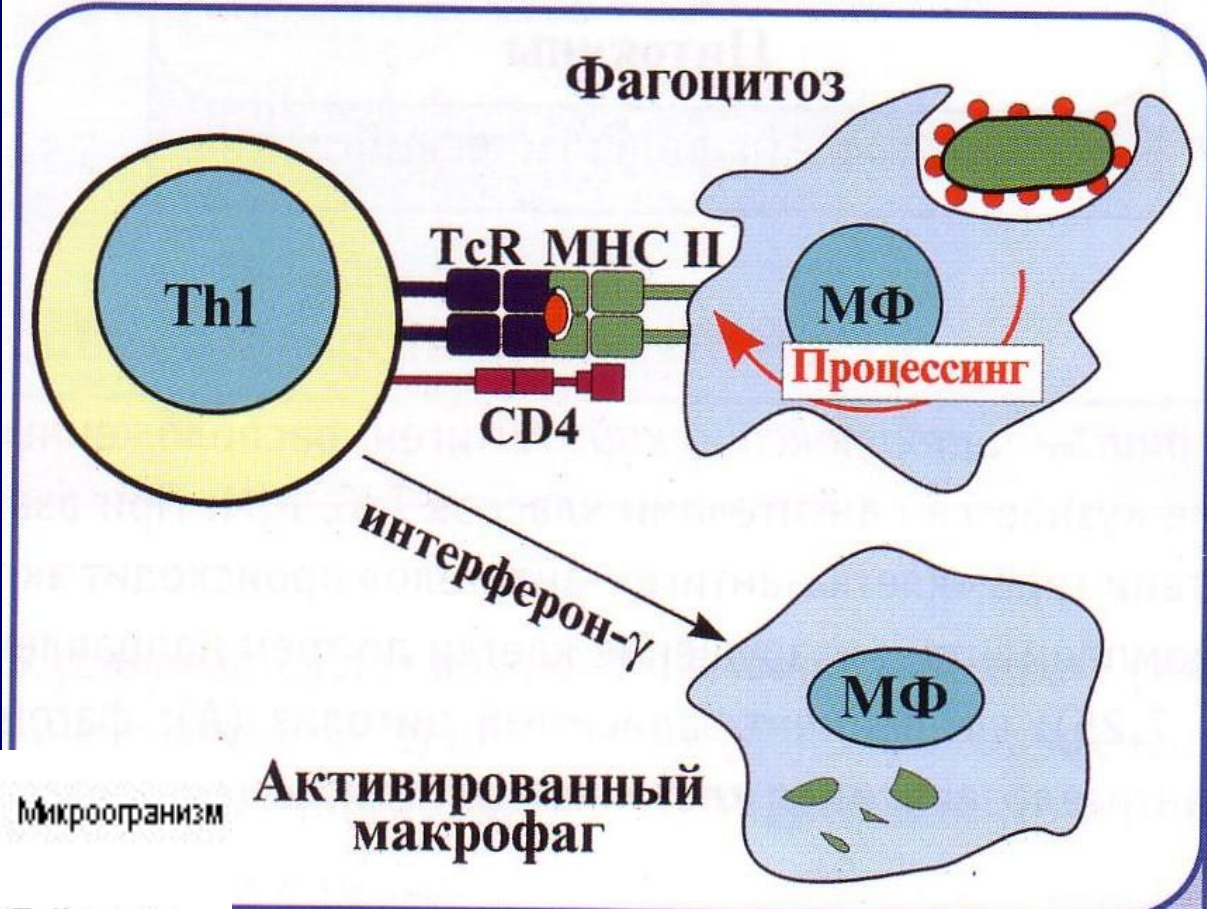
- Зависит от природы этиологического фактора и той ткани, где “разыгрывается” патологический процесс: в коже, суставах, внутренних органах.
- В воспалительном инфильтрате преобладают мононуклеарные клетки (лимфоциты, моноциты и макрофаги).
- Нарушение микроциркуляции в очаге повреждения связано с повышением проницаемости сосудов под влиянием кининов, гидролитических ферментов), а также с активацией свертывающей системы крови и усилением образования фибрина.
- **Отсутствие значительного отека**, так характерного для аллергических поражений при реакциях немедленного типа, **связано с весьма ограниченной ролью гистамина в ГЗТ.**



При ГЗТ повреждение может развиваться в результате:

- прямого цитотоксического действия с\с Т-лф на клетки-мишени, которые приобрели аутоаллергенные свойства
- цитотоксического действия лимфотоксинов
- выделения в процессе фагоцитоза МФ лизосомальных ферментов, повреждающих тканевые структуры

ГЗТ (4)



Коллагеновые волокна

Три формы ГЗТ

Таблица 7.4. Различают три формы гиперчувствительности IV типа

Форма ГЗТ	Время реакции	Гистология	Клиника
Контактная	48–72 ч	Лимфоциты, позднее — макрофаги	Экзема. Отеки
Туберкулиновая	48–72 ч	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	Местная индукция
Гранулематозная	21–28 сут	Макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки. Фиброз	Уплотнение в коже, легких и др.

Лекарства, косметические препараты, низкомолекулярные вещества (гаптены) могут соединяться с белками тканей, образуя комплексный антиген с развитием контактной ГЗТ. Инфекционные болезни (бруцеллез, туляремия, туберкулез, лепра, токсоплазмоз, многие микозы и др.) сопровождаются развитием ГЗТ, поэтому при диагностике используют кожно-аллергические пробы с аллергенами возбудителей (рис. 7.35): туберкулинами, леプロмином, бруцеллином, тулярином, токсоплазмином и др.

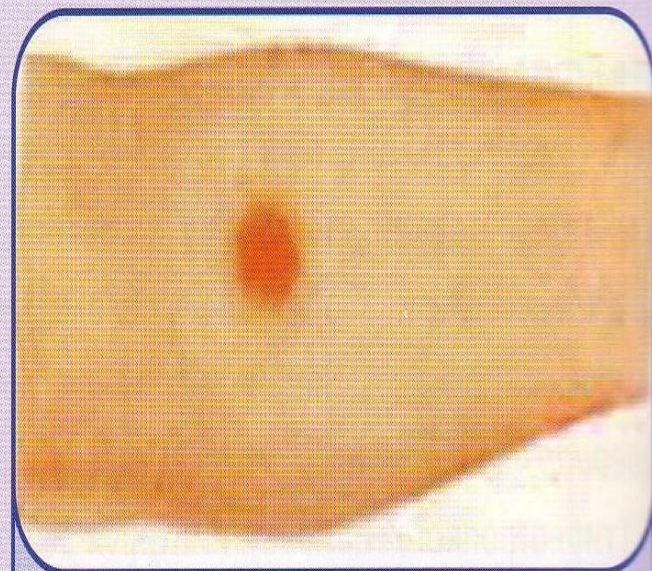


Рис. 7.35. Кожно-аллергическая проба

Контактная гиперчувствительность

- Типичным примером контактной гиперчувствительности является контактный дерматит (в зарубежной литературе - контактная экзема).
- Он может наступить при аппликации гаптен (никель, хроматы, динитрохлорбензол, парафенилендиамин, соединения ртути, некоторые консерванты и лекарства, детергенты, компоненты резины) или антигенов (ядовитый плющ, американский ядовитый дуб) на кожу сенсibilизированного индивида.
- При первом контакте частицы гаптана (или антиген) проникают в эпидермис. Гаптен создает с эпидермальным белком специфически распознаваемый иммунной системой конъюгат. Эпидермальные клетки Лангерганса фагоцитируют аллерген в базальном слое эпидермиса и мигрируют в паракортикальные зоны региональных лимфоузлов. Они процессируют аллерген и представляют его CD4-положительным лимфоцитам в контексте антигенов ГКГС 2 класса, отчего формируются Т-клетки памяти.
- Этот процесс занимает не менее 10 дней.

Лабораторная диагностика 4 типа реакций

- Для диагностики ГЗТ используются:
- внутрикожные аллергопробы
- кожно-бляшечный тест
- также различные методы, основанные на открытии присутствия и оценке количества лимфокинов (реакция торможения миграции лейкоцитов, реакция бласт-трансформации)
- Гистологическое изучение кожи

ПРИЗНАКИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГНТ И ГЗТ

ПРИЗНАК	ГНТ	ГЗТ
Клинические проявления	Анафилаксия, сывороточная болезнь, сенная лихорадка, астма, феномен Артюса	Туберкулез, туляремия, бруцеллез, реакция на некоторые гаптены, трансплантационные реакции
Антиген	Сывороточные и другие растворимые белки, пыльца растений и другие аллергены	Вирусы, некоторые бактерии, трансплантационные антигены, некоторые гаптены
Антитела в крови	Присутствуют	Отсутствуют или не играют роли
Сроки проявления	Несколько минут	Не ранее 6—8 ч
Гистология	Полиморфно-ядерная инфильтрация, экссудация	Мононуклеарно-клеточная инфильтрация
Пассивный перенос	Возможен	Невозможен
Адоптивный перенос	Возможен	Возможен
Токсичность антигена для sensibilized лимфоцитов	Отсутствует	Резко выражена
Десенсибилизация	Успешна	Невозможна

Синдром	Аллергены	Способ проникновения аллергена в организм	Характер ответа
Системная анафилаксия	лекарства, гетерологичная сыворотка, яды животных	внутривенный	увеличение проницаемости сосудов, эдема, нарушение дыхания, коллапс, смерть
Аллергический ринит (сенная лихорадка)	пыльца (амброзии, тимopheевки, березы, др. растений)	через дыхательные пути	покраснение, раздражение слизистой носа
Бронхиальная астма	пыльца, фекалии клещей пыли	через дыхательные пути	Спазм бронхов, увеличение отделяемого слизистой, воспаление дыхательных путей
Поражение кожи	укусы насекомых, кожные пробы на аллергию	внутрикожный	локальное увеличение проницаемости сосудов, локальное покраснение
Пищевая аллергия	крабы, молоко, яйца, рыба, др.	через рот	рвота, понос, крапивница

Значение способа проникновения аллергена и его дозы в развитии различных форм аллергических реакций, обусловленных IgE

Локализация тучных клеток	Способ проникновения аллергена, доза	Характер реакции
Тучные клетки соединительной ткани	внутривенный, высокая доза	анафилактический шок; генерализованное выделение гистамина, расширение сосудов, падение кровяного давления; в крайних случаях - коллапс, смерть
	подкожный или внутрикожный, низкая доза	кожная аллергическая реакция; локальное выделение гистамина, вздутие, покраснение
Тучные клетки слизистой	через дыхательные пути, низкая доза	аллергический ринит при поражении верхних дыхательных путей; бронхиальная астма при поражении нижних дыхательных путей; спазм гладкой мускулатуры бронхов локальное расширение сосудов.
	через рот	Пищевая аллергия; сыпь, крапивница, спазм гладкой мускулатуры кишечника, рвота, понос.

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Бронхиальная астма

- хроническое заболевание легких, характеризующееся приступообразными нарушениями бронхиальной проходимости, клиническим выражением которых являются приступы экспираторного (с затруднением выдоха) удушья.
- Бронхиальной астмой страдает около 3 % населения земного шара.
- Принято различать атопическую (неинфекционно-аллергическую) бронхиальную астму и инфекционно-аллергическую.
- **Атопическая БА** обусловлена аллергенами неинфекционной природы (домашняя пыль, пыльца растений, перхоть животных, различные химические соединения и др.).
- **Инфекционно-аллергическая** БА тесно связана с хроническими воспалительными респираторными заболеваниями (бронхит, пневмония и др.). Аллергизацию организма вызывает микрофлора дыхательных путей (вирусы, бактерии, грибы и др.).

Анафилактический шок

- острая системная ГНТ, развивающаяся в результате парентерального введения аллергена в организм на фоне сенсибилизации.
- АШ характеризуется быстро развивающимся периферическим сосудистым коллапсом, повышением проницаемости сосудов, спазмом гладкой мускулатуры, расстройством ЦНС.
- АШ может развиваться при введении в организм лекарственных препаратов (антибиотики, антитоксические сыворотки, сульфаниламиды, анальгетики, витамины, гормоны), вследствие употребления некоторых пищевых продуктов, при укусе насекомых, проведении специфической диагностики и гипосенсибилизации.
- Основу патогенеза анафилактического шока составляет I тип иммунного повреждения, обусловленный иммуноглобулином E. В результате освобождения медиаторов падает сосудистый тонус, повышается сосудистая проницаемость, спазм гладкой мускулатуры и коллапс, отек гортани, легких, мозга, спазм бронхов, кишечника и т. д.

Сывороточная болезнь

- развивается в ответ на введение в организм чужеродной сыворотки или сывороточных препаратов. Причиной возникновения СБ являются антитоксические сыворотки (противостолбнячная, противодифтерийная, антирабическая, антилимфоцитарная), переливание крови, плазмы, яд насекомых и т. п.
- В развитии СБ участвует несколько механизмов, из которых ведущим является повреждающее действие ИК: идет образование реакинов (I тип, приводящий к повышению проницаемости сосудов).
- Симптомы СБ проявляются через 7-12 дней после введения сыворотки и отличаются своим многообразием. Ранними признаками могут быть краснота, зуд и гиперестезия кожных покровов. Острый период заболевания начинается с повышения температуры (до 39-40° С), поражения суставов (артралгии, скованности), сильно зудящей сыпи (эритематозной или папулезной). На второй неделе заболевания увеличиваются ЛУ, происходит увеличение селезенки. Слабость, одышка, сердцебиение, боли в области сердца. В тяжелых случаях в патологический процесс вовлекаются почки, легкие, печень.

Крапивница (urticaria)

- аллергическое заболевание, характеризующееся быстрым и распространенным высыпанием на коже зудящих волдырей.
- Крапивница может быть и псевдоаллергическая, если освобождение медиаторов, вызывающих повышение сосудистой проницаемости, не связано с иммунологическими механизмами (например, под действием опиатов, анальгетиков, рентгеноконтрастных средств).
- В основе патогенеза лежат повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека окружающей ткани под влиянием медиаторов тучных клеток и базофилов.
- Главное место в развитии аллергической крапивницы занимает реактивный механизм, однако крапивница может развиваться по второму типу иммунного повреждения (при переливании крови) и иммунокомплексному (при введении пенициллина, антитоксических сывороток).

Отек Квинке (ангионевротический отек)

- ограниченный отек кожи и подкожной клетчатки с преимущественной локализацией в области лица, слизистых оболочек полости рта, конечностей, гениталий.
- является одной из форм крапивницы (аллергическим и псевдоаллергическим), обусловлен лекарственными препаратами, пищевыми, пыльцевыми аллергенами, химическими веществами, ядом насекомых.
- Отек Квинке развивается спустя несколько минут после контакта с аллергеном в виде большого, бледного, плотного, незудящего инфильтрата. Локальные поражения чаще наблюдаются в местах с рыхлой клетчаткой и могут сопровождаться тошнотой, рвотой, головной болью, диареей. Особую опасность представляет отек Квинке с локализацией в области гортани (может привести к гибели больного при явлениях асфиксии). При локализации отека на лице процесс может распространяться на серозные мозговые оболочки с появлением менингеальных симптомов (головная боль, рвота, судороги).

Пищевая аллергия

- Механизм развития ПА представлен сочетанием нескольких взаимосвязанных звеньев (образование реагиновых антител, преципитирующих АТ и ЦИК).
- Выявляемый у лиц с ПА дефицит IgA (секреторного) снижает функцию местного иммунитета, способствует повышению проницаемости слизистых оболочек для антигенов.
- Проявления пищевой аллергии зависят от того, какой орган или система организма поражены. В типичных случаях через 5-10 мин (реже 3-4 ч) после приема пищевого аллергена появляются общие аллергические реакции (лихорадка, озноб, общая слабость, кожный зуд, крапивница, головная боль). Однако наиболее часто пищевая аллергия сопровождается поражением органов пищеварения (катаральное или язвенное поражение полости рта, эзофагит, боль, тяжесть в эпигастральной области, отрыжка, изжога, тошнота, рвота). Одновременно возможны общие симптомы (кожный зуд, крапивница, головная боль, слабость).

Возможные варианты непереносимости родственных растительных, пищевых аллергенов и фитопрепаратов при поллинозе			
ПЫЛЬЦА:	ПЕРЕКРЕСТНЫЕ РЕАКЦИИ ВОЗМОЖНЫ НА:		
	ПЫЛЬЦУ, ЛИСТЬЯ, СТЕБЛИ РАСТЕНИЙ	РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ
Береза	Лещина, ольха, яблоня	Березовый сок, яблоки, черешня, вишня, слива, персики, лесные орехи, морковь, сельдерей, картофель	Березовый лист (почки), ольховые шишки
Злаковые травы		Пищевые злаки (овес, пшеница, ячмень и др.), щавель	Все злаковые травы
Полынь	Георгин, ромашка, одуванчик, подсолнечник	Цитрусовые, цикорий, подсолнечное семя (масло, халва), мед	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, череда, девясил
Лебеда		Свекла, шпинат	

Антигистаминные препараты 3 поколения:

- **Фексофенадин (ТЕЛФАСТ)**
- **Дезлоратадин (ЭРИУС):**

Ингибитор высвобождения медиаторов из тучных клеток (ЛТВ4, ПГД2 и др)

Ингибирует выброс ИЛ4, LTC4 и гистамина из базофилов человека

Ингибирует выброс ИЛ6 и ИЛ8 из тучных клеток

Ингибирует на эндотелии экспрессию селектина, вызываемую гистамином

Тормозит адгезию эозинофилов (основной участник поздней фазы аллергии)

Существенно тормозит симптом «заложенности носа» (трудно излечим!) у больных с аллергическим ринитом и БА

Уменьшает астматическую симптоматику

Спасибо!!

